

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 543 088 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **92113729.5**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 339/04, C07B 57/00,
C07C 323/52**

(22) Anmeldetag: **12.08.92**

(30) Priorität: **16.11.91 DE 4137773**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.05.93 Patentblatt 93/21

(94) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

(71) Anmelder: **Degussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9
W- 6000 Frankfurt am Main 1(DE)**

(72) Erfinder: **Bethge, Horst
August-Bebel-Strasse 10
W- 6450 Hanau-Wolfgang(DE)
Erfinder: Möller, Roland
Hauptstrasse 65
W- 6451 Hammersbach(DE)
Erfinder: Beisswenger, Thomas, Dr.
Mühlbachweg 5
W- 6368 Bad Vilbel(DE)
Erfinder: Huthmacher, Klaus, Dr.
Lärchenweg 18
W- 6460 Gelnhausen(DE)
Erfinder: Blaschke, Gottfried, Prof.
Vredenweg 18
W- 4400 Münster(DE)
Erfinder: Scheidemantel, Urasula
Bonifaziusweg 48
W- 4400 Münster Hilstrup(DE)**

(54) **Herstellung und Verwendung von Salzen der reinen Enantiomere der alpha-Liponsäure.**

(57) Die Herstellung der reinen Enantiomeren der α -Liponsäure durch Bildung der diastomeren Salzpaare mit den optischen Antipoden des α -Methylbenzylamins in Lösung wird beschrieben.

EP 0 543 088 A1

Die Erfindung betrifft neue optisch aktive Salze aus α -Liponsäure und aus optisch aktivem α -Methylbenzylamin und ein Verfahren zur Herstellung der enantiomerenreinen α -Liponsäuren sowie der enantiomerenreinen Dihydroliponsäuren.

α -Liponsäure ist 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thioctsäure).

α -Liponsäure besitzt als Coenzym der α -Ketosäuredehydrogenasen in Pflanzen und Tieren eine weite Verbreitung; die natürlich vorkommende Form besitzt die R-Konfiguration. Wenn im folgenden von " α -Liponsäure" die Rede ist, ist damit immer eine α -Liponsäure mit unbekannter stereochemischer Zusammensetzung gemeint.

α -Liponsäure ist pharmakologisch wirksam und weist antiphlogistische und antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive Eigenschaften auf.

Von der α -Liponsäure sind eine Reihe von Salzen bekannt, so auch zum Beispiel Salze der α -Liponsäure mit optisch aktiven Basen wie zum Beispiel mit den basischen Aminosäuren Arginin und Lysin. (Spanisches Patent Nr. 313 056) Weder die Umsetzung von L-Arginin mit D,L- α -Liponsäure noch die Umsetzung von DL-Lysin mit D,L- α -Liponsäure ergeben trennbare diastereomere Salzpaare.

Bekannte Synthesen der enantiomerenreinen α -Liponsäure verlaufen immer über chirale Vorstufen, die im Laufe der Synthese gespalten werden. So wird in Walton, Wagner, Peterson, Holly und Folkers (J. Amer. chem. Soc. 76 (1954) Seite 4748ff) die Zwischenstufe 7-Carboethoxy-3-acetylthioheptansäure mit L-Ephedrin gespalten. Über die gleiche Zwischenstufe geht ein weiteres Verfahren, daß von den gleichen Autoren in J. Amer. Chem. Soc. 77 (1955) Seite 5144 publiziert wird. Das japanische Patent 7970 beschreibt die Additionsverbindung von α -Liponsäure mit β -Cyclodextrin, ohne die Trennung in enantiomere Verbindungen zu erwähnen.

Aufgabe der Erfindung ist die Herstellung von enantiomerenreinen Salzen der α -Liponsäure unter Verwendung einer optisch aktiven Hilfsbase und der anschließenden Freisetzung der reinen optischen Isomere der α -Liponsäure. Bei den reinen optischen Isomeren der α -Liponsäure (R- und S-Form, d.h. R- α -Liponsäure und S- α -Liponsäure) ist im Gegensatz zu dem Razemat das R-Enantiomere vorwiegend antiphlogistisch und das S-Enantiomere vorwiegend antinociceptiv wirksam (ER 0427247, 08.11.90).

Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Salzen der reinen optischen Isomere der α -Liponsäure mit den reinen optischen Isomeren des α -Methylbenzylamins. Hierbei wird so vorgegangen, daß in einem geeigneten Lösungsmittel die Isomeren bei erhöhter Temperatur, beispielsweise

bei 30°C - 60°C, insbesondere bei 40°C aufgelöst werden und durch Kristallisation bei niedriger Temperatur, beispielsweise bei 10°C bis 30°C, insbesondere bei 25°C die reinen diastereomeren Salze isoliert werden. Als Lösungsmittel kommen neben Wasser in Frage: aliphatische Kohlenwasserstoffe mit einer Kohlenstoffkettenlänge zwischen 3 und 10 Kohlenstoffatomen, aromatische Kohlenwasserstoffe, die flüssig sind, Ester aus aliphatischen oder cycloaliphatischen Carbonsäuren mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, aliphatische oder cycloaliphatische Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Ether und Glycolether oder homogene Mischungen der genannten Lösungsmittel. Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Toluol, Essigsäureethylester und Cyclohexan. Vorzugsweise werden dabei zur Herstellung der diastereomeren Salze entweder das Gemisch aus der freien R- α -Liponsäure und S- α -Liponsäure direkt mit α -Methylbenzylamin umgesetzt oder auch das Gemisch aus R- α -Liponsäure und S- α -Liponsäure als Salz, z.B. Alkali- oder Ammoniumsalz, mit einem Salz des α -Methylbenzylamins, z.B. Hydrochlorid oder Acetat, umgesetzt. Es ist auch möglich, ein Erdalkalisalz der α -Liponsäure mit einem Sulfat des α -Methylbenzylamins umzusetzen.

Überraschenderweise zeigen nun die diastereomeren Salzpaare Löslichkeitsunterschiede, so daß bei einer Umsetzung des Razemats der α -Liponsäure mit einem optisch reinen Isomer des α -Methylbenzylamins selektiv ein diastereomeres Salzpaar bevorzugt isoliert wird. Besonders vorteilhaft ist es, zur racemischen α -Liponsäure Lösung nur 0,3 - 0,8, vorzugsweise jedoch 0,5 - 0,6 des molaren Äquivalents eines reinen Enantiomers des α -Methylbenzylamins zuzusetzen. Dabei kann selektiv ein diastereomeres Salzpaar bevorzugt isoliert werden. Das in der Mutterlauge jetzt stark angereicherte Enantiomer der α -Liponsäure kann durch Zusatz des anderen Enantiomers des α -Methylbenzylamins besonders angereichert erhalten werden. Diese Vorgehensweise eignet sich für ein kontinuierliches Herstellungsverfahren von sowohl R- α -Liponsäure als auch S- α -Liponsäure, wobei die beiden reinen Enantiomere weitgehend verlustfrei erhalten werden können. Durch Umkristallisation aus den reinen, bereits genannten Lösungsmitteln oder deren homogenen Mischungen können diese diastereomeren Salzpaare aufgereinigt werden, so daß schließlich reine Salzpaare vorliegen.

Die reinen Salzpaare aus R- α -Liponsäure und R- α -Methylbenzylamin beziehungsweise S- α -Liponsäure und S- α -Methylbenzylamin können durch Zusatz von Säuren, z.B. Mineralsäuren, gespalten werden und die reine R- α -

Liponsäure oder die reine S- α -Liponsäure ex-
traktiv isoliert werden.

Die Reinheit der optischen Isomere und der
diastereomeren Salzpaaire wurde mittels der spe-
zifischen optischen Drehwerte bestimmt.

Weiterhin wurden durch Gaschromatographie
an optisch aktiven Säulen relative Gehalte der op-
tischen Isomere der α -Liponsäure mit einer
Nachweisgrenze >0,5 % bestimmt. Die Werte
werden als Enantiomerenüberschüsse (ee-Werte)
angegeben.

Enantiomerenreine R- α -Liponsäure oder S-
 α -Liponsäure kann mit Diphenylmethylamin in ein
stabiles, gut handhabbares Salz umgewandelt
werden; die optische Reinheit der α -Liponsäure
kann hier über den spezifischen optischen Dreh-
wert ermittelt werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch nachfol-
gende Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

20,6 g (100 mmol) R- α -Liponsäure wurden
bei 40°C in 200 ml Toluol aufgelöst. Innerhalb von
5 min wurden 12,1 g (100 mmol) R-(+)- α -
Methylbenzylamin zudosiert. Innerhalb von 2 h
wurde auf 25°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde
abfiltriert und zweimal mit je 30 ml Toluol nachge-
waschen. Das Salzpaar wurde im Vakuum bei 45°C
getrocknet.

Man erhielt 32,4 g (99% d. Th.) R- α -
Liponsäure-R- α -methylbenzylamin-Salz, α_D^{20}
= + 74,0°
(c=1; Ethanol), ee.: >99 % (GC) Löslichkeit in
Toluol 0,09 % (25°C), in Wasser 1,16 % (25°C)
Schmelzpunkt 109-115°C.

Beispiel 2

20,6 g (100 mmol) S- α -Liponsäure wurden
bei 40°C in 200 ml Toluol aufgelöst. Innerhalb von
5 min wurden 12,1 g (100 mmol) R- α -Methyl-
benzylamin zudosiert. Innerhalb von 2 h wurde auf
25°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert
und zweimal mit je 30 ml Toluol nachgewaschen.
Das Salzpaar wurde im Vakuum bei 45°C getrock-
net.

Man erhielt 32,1 g (98 % d. Th.) S- α -
Liponsäure-R- α -methylbenzylamin-Salz, α_D^{20}
= - 59,2°
(c = 1; Ethanol), ee.: >99 % GC.
Löslichkeit in Toluol 0,12 % (25°C), in Wasser 1,41
% (25°C).
Schmelzpunkt: 113-117°C.

Beispiel 3

20,6 g (100 mmol) S- α -Liponsäure wurden
bei 40°C in 200 ml Toluol aufgelöst. Innerhalb von
5 min wurden 12,1 g (100 mmol) S- α -Methyl-
benzylamin zudosiert und, wie in Beispiel 1 be-
schrieben, aufgearbeitet.

Man erhielt 32,3 g (99 % d. Th.) S- α -
Liponsäure-S- α -methylbenzylamin-Salz, α_D^{20}
= - 74,2°
(c = 1; Ethanol), ee.: >99 % GC.
Löslichkeit in Toluol 0,09 % (25°C) in Wasser 1,17
% (25°C).
Schmelzpunkt: 109-115°C.

Beispiel 4

20,6 g (100 mmol) R- α -Liponsäure wurden
bei 40°C in 200 ml Toluol aufgelöst. Innerhalb von
5 min wurden 12,1 g (100 mmol) S- α -Methyl-
benzylamin zudosiert und, wie in Beispiel 2 be-
schrieben, aufgearbeitet. Man erhielt 32,0 g (98 %
d. Th.)

R- α -Liponsäure-S- α -methylbenzylamin-
Salz, α_D^{20} = + 59,4°
(c = 1; Ethanol), ee.: >99 % GC.
Löslichkeit in Toluol 0,12 % (25°C) in Wasser 1,40
% (25°C).
Schmelzpunkt: 113-117°C.

Beispiel 5

4,0 g (19,4 mmol) R- α -Liponsäure wurden
bei 40°C in 30 ml Diethylether aufgelöst und mit
einer Lösung von 3,55 g (19,4 mmol) Diphenyl-
methylamin in 100 ml Ether versetzt. Der Nieder-
schlag wurde aus 30 ml Methanol/150 ml Diiso-
propylether umkristallisiert. Man erhielt 17,5 g (18,4
mmol) (95 % d. Th.)

R- α -Liponsäure-diphenylmethylamin-Salz mit
einem Schmelzpunkt von 123-4°C. ee.: >99 %.
 α_D^{25} = + 58,8° (c = 1,4; Pyridin);
 α_D^{25} = + 60,2° (c = 0,3; Pyridin).

Beispiel 6

Unter Lichtausschluß wurde die warme Lösung
von 1,03 g (5 mmol) racemische α -Liponsäure in
75 ml mit K₂CO₃ getrocknetem Ethylacetat mit
0,303 g (2,5 mmol) R- α -Phenylethylamin ver-
setzt und auf Raumtemperatur, dann im Kühlsch-
rank abgekühlt. Es kristallisierten 730 mg (89 %)
aus, die hauptsächlich aus dem R- α -
Liponsäure-R- α -methylbenzylamin-Salz be-
standen. Dieses wurde zweimal aus jeweils 30 ml
Ethylacetat umkristallisiert, wobei man 550 mg (67
%) aufgereinigtes Diastereomerensalz erhielt.

Zur Freisetzung der R- α -Liponsäure wurde das Salz in Wasser gelöst, die Lösung mit Ether überschichtet und unter Schütteln mit 0,1 N Salzsäure angesäuert. Man extrahierte die R- α -Liponsäure dreimal mit frischem Ether, wusch die vereinigten Etherphasen neutral und erhielt nach Trocknen und Abdampfen R- α -Liponsäure in praktisch quantitativer Ausbeute.

135 mg (0,654 mmol) der so erhaltenen R- α -Liponsäure wurden in 1 ml Ether gelöst und mit der Lösung von 152 mg (0,83 mmol) Diphenylmethylamin in 3,5 ml Ether versetzt. Der Niederschlag wurde aus Methanol (1 ml) Diisopropylether (5 ml) umkristallisiert. Man erhielt R-(α)-Liponsäure-diphenylmethylamin Salz mit einem Schmelzpunkt von 120°C, $\alpha_D^{20} = +51^\circ$ (c=0,3; Pyridin).

Beispiel 7

20,6 g (100 mmol) racemische α -Liponsäure wurden bei 40°C in 200 ml Ethylacetat aufgelöst. Innerhalb von 5 min wurden 6,59 g (54 mmol) R-(+)- α -Methylbenzylamin zugesetzt. Anschließend wurde innerhalb von 2 Stunden auf 25°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit je 35 ml Ethylacetat nachgewaschen. Das feuchte Salzpaar wurde viermal aus je 400 ml Ethylacetat umkristallisiert und anschließend im Vakuum bei 45°C getrocknet. Man erhielt 9,3 g Diastereomeren-salz aus R- α -Liponsäure und R-(+)- α -Methylbenzylamin, $\alpha_D^{20} = +66,0^\circ$ (c=1; Ethanol).

Das Salzpaar wurde in 300 ml Wasser bei 25°C suspendiert und mit 100 ml Cyclohexan versetzt. Unter Eiskühlung wurde mit 1 N Salzsäure langsam auf einen pH-Wert von 1 eingestellt, dann wurde auf 40°C erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die Wasserphase noch einmal mit 30 ml Cyclohexan nachextrahiert. Die vereinigten Cyclohexanextrakte wurden auf 5-10°C gekühlt und zur Kristallisation 5 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, einmal mit 30 ml Cyclohexan nachgewaschen und bei 25°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 4,1 g (40 % d. Th.) R-(α)-Liponsäure, $\alpha_D^{20} = +104,1^\circ$ (c=1; Benzol).

Beispiel 8

20,6 g (100 mmol) racemische α -Liponsäure wurden bei 40°C in 200 ml Toluol aufgelöst. Innerhalb von 5 min wurden 6,59 g (54 mmol) R-(+)- α -Methylbenzylamin zugesetzt. Anschließend wurde innerhalb von 2 h auf 25°C abgekühlt, filtriert und der Niederschlag zweimal mit je 35 ml Toluol nachgewaschen. Das feuchte Salzpaar wurde viermal aus je 400 ml Toluol umkristallisiert und anschließend im Vakuum bei 45°C getrocknet. Man erhielt 10,6 g Diastereomeren-salz, $\alpha_D^{20} = +72,5^\circ$

(c=1; Ethanol).

Das Salzpaar wurde, wie in Beispiel 7 beschrieben, aufgespalten und die α -Liponsäure aus Cyclohexan kristallin erhalten. Man erhielt 4,6 g (45 % d. Th.) R- α -Liponsäure, $\alpha_D^{20} = +115,0^\circ$ (c=1; Benzol)
ee.: >99 % (GC).

Beispiel 9

A)

103 g (500 mmol) racemische α -Liponsäure wurden bei 40°C in 1,0 l Toluol aufgelöst. Innerhalb von 5 min wurden 33,0 g (270 mmol) R-(+)- α -Methylbenzylamin zugegeben. Anschließend wurde innerhalb von 2 h auf 25°C abgekühlt, filtriert und der Niederschlag zweimal mit je 150 ml Toluol nachgewaschen.

Das feuchte Salzpaar wurde, wie in Beispiel 8 angegeben, umkristallisiert. Nach Trocknen erhielt man 53,0 g (162 mmol) R- α -Liponsäure-R-(+)- α -Methylbenzylamin-Salz.

Die Mutterlaugen der Umkristallisation wurden weitgehend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit der Kristallisationsmutterlauge aufgenommen. Diese wurde mit 120 ml wässriger Salzsäure extrahiert (Lösung R), wobei so viel Salzsäure zugegeben wurde, daß die wässrige Phase einen pH-Wert von 1 aufwies. Die Toluolphase wurde anschließend mit zweimal 100 ml Wasser gewaschen.

B)

In der toluolischen α -Liponsäurelösung aus A) wurden weitere 66,0 g (320 mmol) racemische α -Liponsäure gelöst und bei 40°C mit 52,1 g (430 mmol) S-(-)- α -Methylbenzylamin versetzt und anschließend innerhalb von 2 Stunden auf 25°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit je 150 ml Toluol nachgewaschen. Das feuchte Salzpaar wurde, wie in Beispiel 8 angegeben, umkristallisiert. Nach Trocknen erhielt man 91,7 g (280 mmol) S- α -Liponsäure-S-(-)- α -Methylbenzylamin-Salz. Die Mutterlaugen der Umkristallisation wurden weitgehend im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit der Kristallisationsmutterlauge aufgenommen. Diese wurde mit 170 ml wässriger Salzsäure extrahiert (Lösung S), wobei so viel Salzsäure zugegeben wurde, daß die wässrige Phase einen pH-Wert von 1 aufwies. Die Toluolphase wurde anschließend mit zweimal 100 ml Wasser gewaschen.

C)

In der toluolischen α -Liponsäurelösung aus B) wurden weitere 51,6 g (250 mmol) racemische α -Liponsäure gelöst und bei 40°C mit 47,3 g (390 mmol) R-(+)- α -Methylbenzylamin versetzt und wie bei A) aufgearbeitet. Man erhielt 83,2 g (254 mmol) R- α -Liponsäure-R-(+)- α -Methylbenzylamin-Salz.

D)

In der toluolischen α -Liponsäurelösung aus C) wurden weitere 51,6 g (250 mmol) racemische α -Liponsäure gelöst und bei 40°C mit 47,3 g (390 mmol) S-(+)- α -Methylbenzylamin versetzt und wie bei 8) aufgearbeitet. Man erhielt 81,2 g (248 mmol) S- α -Liponsäure-S-(+)- α -Methylbenzylamin-Salz.

E)

136 g (416 mmol) R- α -Liponsäure-R-(+)- α -Methylbenzylamin-Salz wurden, wie in Beispiel 2 beschrieben, aufgespalten und dabei 60,9 g (295 mmol) R- α -Liponsäure aus Cyclohexan kristallin erhalten. $\alpha_D^{20} = +119,0^\circ$ (c = 1; Ethanol); $\alpha_D^{20} = +117,2^\circ$ (c = 1,8; Benzol); ee.: >99 %; Fp.: 49–50°C. Die Mutterlauge kann für weitere Kristallisationsversuche verwendet werden. Die Hydrochlorid-Lösung des R-(+)- α -Methylbenzylamins wurde mit den Lösungen R aus A) und C) vereinigt, mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 13 eingestellt und mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wurde eingeeengt und lieferte nahezu quantitativ das R-(+)- α -Methylbenzylamin zurück.

F)

172 g (528 mmol) S-(-)- α -Liponsäure-S- α -Methylbenzylamin Salz wurden, wie in Beispiel 2 beschrieben, aufgespalten und dabei 75,3 g (365 mmol) S- α -Liponsäure aus Cyclohexan kristallin erhalten. $\alpha_D^{20} = -119,4^\circ$ (c = 1; Ethanol); Fp.: 49–50°C.

Die Hydrochlorid-Lösung des S-(-)- α -Methylbenzylamins wurde mit den Lösungen S aus B) und D) vereinigt, mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 13 eingestellt und mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wurde eingeeengt und lieferte nahezu quantitativ das S-(-)- α -Methylbenzylamin zurück.

Beispiel 10

14,0 g Natriumhydroxid wurden in 130 ml Wasser vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurden

20,6 g R- α -Liponsäure (100 mmol) eingetragen und bis zur Bildung einer klaren Lösung nachgerührt. Bei 20–25°C wurden dann 2,4 g (63 mmol) Natriumborhydrid in 35 ml Wasser gelöst innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Dann wurde innerhalb von 1 Stunde auf 95°C aufgeheizt und 4 Stunden bei 95°C nachgerührt. Nach Abkühlen wurden 100 ml Toluol zugegeben und bei 10–15°C mit halbkonzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1–1,5 eingestellt. Nach Phasentrennung wurde die Wasserphase noch einmal mit 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 20,3 g (98 % der Theorie) an R-6,8-Dimercaptooctansäure. Die Destillation lieferte 18,5 g. (Sp. 145–6°C, 0,3 mbar). $\alpha_D^{20} = -10,7^\circ$ (c = 1, Ethanol).

Beispiel 11

21,0 g Natriumhydroxid wurden in 195 ml Wasser vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurden 30,9 g S- α -Liponsäure eingetragen und bis zur Bildung einer klaren Lösung nachgerührt. Bei 20–25°C wurden dann 3,6 g (95 mmol) Natriumborhydrid in 50 ml Wasser gelöst innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Dann wurde innerhalb von 1 Stunde auf 95°C aufgeheizt und 4 Stunden bei 95°C nachgerührt. Nach Abkühlen wurden 150 ml Toluol zugegeben und bei 10–15°C mit halbkonzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1–1,5 eingestellt. Nach Phasentrennung wurde die Wasserphase noch einmal mit 75 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 30,3 g (97 % der Theorie) an S-6,8-Dimercaptooctansäure. Die Destillation lieferte 28,7 g (Sp. 145–6°C, 0,3 mbar). $\alpha_D^{20} = +10,7^\circ$ (c = 1, Ethanol).

Patentansprüche

1. Salzpaaar aus R- α -Liponsäure und R-(+)- α -Methylbenzylamin, Salzpaaar aus R- α -Liponsäure und S-(-)- α -Methylbenzylamin, Salzpaaar aus S- α -Liponsäure und R- α -Methylbenzylamin, und Salzpaaar aus S- α -Liponsäure und S-(-)- α -Methylbenzylamin.
2. Herstellung und Isolierung von Salzen aus den reinen optischen Isomeren der α -Liponsäure und den optischen Antipoden des α -Methylbenzylamins, dadurch gekennzeichnet, daß man ein racemisches Gemisch aus R- α -Liponsäure und S- α -Liponsäure oder ein beliebiges Gemisch aus R- α -Liponsäure und

S- α -Liponsäure mit den optischen Antipoden des α -Methylbenzylamins in Lösung umgesetzt und die Diastereomerenverbindungen auskristallisieren läßt.

3. Herstellung und Isolierung von Salzen aus den reinen optischen Isomeren der α -Liponsäure und den optischen Antipoden des α -Methylbenzylamins, dadurch gekennzeichnet, daß man die Gemische aus dem racemischen Gemisch von α -Liponsäure und der Lösung von α -Methylbenzylamin bei Temperaturen zwischen 20°C und 60°C umsetzt und durch Abkühlung auf 10°C bis 15°C einen Niederschlag an Diastereomerenverbindung erhält.

5

10

15
4. Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von reinen diastereomeren Salzen aus einem racemischen Gemisch aus α -Liponsäure oder aus einem Gemisch aus R- α -Liponsäure und S- α -Liponsäure und enantiomerenreinem α -Methylbenzylamin, dadurch gekennzeichnet, daß man nach der Umsetzung das ausfallende Salz abfiltriert und die Mutterlaugen weiter verarbeitet.

20

25
5. Isolierung der optisch reinen Isomere der α -Liponsäure durch Spaltung der reinen diastereomeren Salze aus (R)- α -Liponsäure und α -Methylbenzylamin, und aus S- α -Liponsäure und α -Methylbenzylamin, dadurch gekennzeichnet, daß man die reinen diastereomeren Salze durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren spaltet.

30

35
6. Herstellung der optisch reinen Enantiomeren der 6,8-Dimercaptooctansäure, dadurch gekennzeichnet, daß man die reinen Isomere der α -Liponsäure, die durch das Verfahren gemäß den vorstehenden Ansprüchen oder auf andere Weise gewonnen wurden, durch Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid reduziert.

40

45

50

55

6



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 11 3729

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 79, Nr. 24, 20. Dezember 1957, Washington, DC, US, Seiten 6483 - 6487 * Seite 6486, rechte Spalte, Absatz B; Seite 6487, linke Spalte, Absatz B *	1-5	C07D339/04 C07B57/00 C07C323/52
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 13, 30. März 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 103722g, L.G. CHEBOTTAREVA, ET AL.: 'New method for separating racemic lipoic acid into antipodes' Seite 784 ; & KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL, 1980, 14(9), 92-99	6	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 63, no. 13, 20. Dezember 1965, Columbus, Ohio, US; abstract no. 17809b, Spalte 17809 ;	1	
D	& ES-A-313 056 (LABORATORIO MARTIN CUATRECASAS) 16. Juli 1965 * Zusammenfassung *		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5) C07D C07B C07C
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 30 NOVEMBER 1992	Prüfer RUSSELL F. ENGLISH
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 150 (01.92) (P0407)